

宋尔卫研究组在 Cell 杂志发表成纤维细胞相关新成果

The Group of Ming Lei Has Published the Results Related to Fibroblasts in Cell



宋尔卫教授

【Cell 系列】2月8日，中山大学孙逸仙纪念医院宋尔卫、苏士成团队在 Cell 杂志在线发表了题为“CD10+GPR77+ Cancer-Associated Fibroblasts Promote Cancer Formation and Chemoresistance by Sustaining Cancer Stemness”的研究论文。该研究率先运用细胞膜蛋白 CD10 和 GPR77 为化疗耐受相关的成纤维细胞亚群贴上“身份标签”，发现了一种新型表达 CD10+与 GPR77+细胞表面标记分子的癌症相关成纤维细胞。这种成纤维细胞可显著促进乳腺癌与肺癌病人对化疗的耐药性，并为肿瘤干细胞的干性维持提供了环境。

癌症相关成纤维细胞（Carcinoma-associated fibroblasts, CAFs）在肿瘤形成与癌症治疗靶点的筛选中都起到了重要作用。然而，CAFs 具有异质性，并包含了众多表型与功能不一的亚群，有部分研究以 CAF 胞内细胞因子的表达来界定其亚群分类，但 CAFs 细胞相关表面分子标记的研究缺乏的阻碍了肿瘤的研究与治疗的应用。

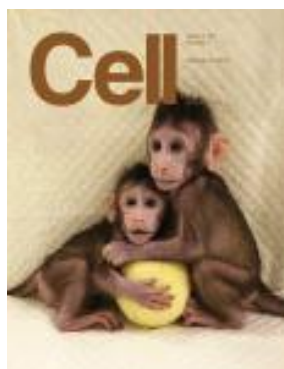
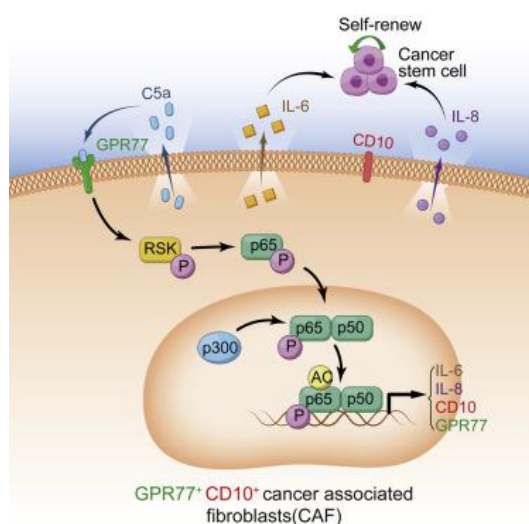
肿瘤干细胞（Cancer stem cells, CSCs）是肿瘤的发生发展与耐药性的关键因素，其所表达分子标记尚不明确。CSCs 特异性的维持需要特殊环境的维持。虽然 CAFs 是 CSCs 干性维持环境的重要成员，然而只有乳腺癌中分离出的 CAFs 可促进 CSCs 的聚集，其作用机理并没有解决。

既往关于成纤维细胞数目和病人预后的报道相互矛盾，提示既往的临床模型难以研究肿瘤相关成纤维细胞的异质性。该研究率先采用术前化疗作为研究肿瘤微环境异质性的临床模型，发现未经治疗的术前穿刺标本中，成纤维细胞数目与日后的术前化疗敏感性无关。但是，经过术前化疗后，耐药标本的成纤维细胞数目明显高于敏感标本。同时，耐药标本的分离成纤维细胞能诱导共培养的肿瘤细胞耐药，而敏感标本分离的成纤维细胞则不能。通过对比耐药和敏感标本成纤维细胞的表达谱，该研究利用 CD10、GPR77 这两个差异表达的膜蛋白，鉴定出一个 CD10+GPR77+ 成纤维细胞亚群，并发现这类型的成纤维细胞数目与乳腺癌及肺癌

病人的预后和化疗敏感性相关。该研究首次通过临床标本高通量筛选发现的膜蛋白鉴定成纤维细胞亚群。

从分子机理角度讲：CD10+GPR77+ 成纤维细胞亚群通过 IL-6 与 IL-8 维持肿瘤干细胞干性，从而导致肿瘤化疗耐药。IL-6 和 IL-8 的分泌由持续激活的 NF- κ B 信号调控。有趣的是，在这群细胞中 NF- κ B 的持续激活不依赖 IKB 的降解。进一步研究发现，肿瘤微环境中的 C5a 作用于其受体 GPR77，使下游 RSK-1 磷酸化，进而介导了非 IKK 依赖的 p65 Ser536 磷酸化。而该位点的磷酸化是 p300 介导的 p65 lys310 乙酰化的基础。p65 乙酰化导致 p65 持续滞留在细胞核内，导致了 NF- κ B 信号的持续激活。该研究首次阐述了补体分子对炎症转录因子转录后修饰的调控作用。

GPR77 之前在成纤维细胞中的作用没有报道，那么靶向 GPR77 是否具有治疗价值呢？为了最大程度地模拟病人的肿瘤微环境，研究者采用了病人来源异质瘤（PDX）的动物模型。将富含 CD10+GPR77+ 成纤维细胞的人肿瘤标本移植到小鼠脂肪垫，进而使用 GPR77 的阻断抗体进行治疗。实验结果显示，靶向 GPR77 减少肿瘤干细胞的数目和增强肿瘤化疗敏感性。因此，该研究为靶向肿瘤干细胞微环境的治疗提供了新思路。



CD10+GPR77+ Cancer-Associated Fibroblasts Promote Cancer Formation and Chemoresistance by Sustaining Cancer Stemness

CD10+GPR77+癌症相关成纤维细胞通过持续的癌症干性来促进癌症形成和化学抵抗

中山大学孙逸仙纪念医院 宋尔卫

2月8日

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.009>

Carcinoma-associated fibroblasts (CAFs) are abundant and heterogeneous stromal cells in tumor microenvironment that are critically involved in cancer progression. Here, we demonstrate that two cell-surface molecules, CD10 and GPR77, specifically define a CAF subset correlated with chemoresistance and poor survival in multiple cohorts of breast and lung cancer patients.

CD10+GPR77+ CAFs promote tumor formation and chemoresistance by providing a survival niche for cancer stem cells (CSCs). Mechanistically, CD10+GPR77+ CAFs are driven by persistent NF- κ B activation via p65 phosphorylation and acetylation, which is maintained by complement signaling via GPR77, a C5a receptor. Furthermore, CD10+GPR77+ CAFs promote successful engraftment of patient-derived xenografts (PDXs), and targeting these CAFs with a neutralizing anti-GPR77 antibody abolishes tumor formation and restores tumor chemosensitivity. Our study reveals a functional CAF subset that can be defined and isolated by specific cell-surface markers and suggests that targeting the CD10+GPR77+ CAF subset could be an effective therapeutic strategy against CSC-driven solid tumors.